

大脑浅静脉血栓形成伴出血性脑梗死

丛玉玮 王雪峰 董祥慧 戚基萍

【摘要】 研究背景 大脑浅静脉血栓形成为临床少见脑血管病,病因多样、发病形式和临床表现复杂且不具有特异性,易误诊或漏诊。本文通过对 1 例大脑浅静脉血栓形成伴出血性脑梗死患者大脑浅静脉解剖学、浅静脉血栓形成病理生理学知识的复习及诊断与治疗要点的回顾,以提高对其诊断与鉴别诊断能力。**方法与结果** 男性患者,18 岁。进行性头痛 4 年伴左侧肢体无力 2 d。头部 MRI 显示右侧额顶叶类圆形占位性病变,MRV 显示上矢状窦前 2/3 显影不清。手术切除右侧额顶叶部分病变组织并去骨瓣减压,术中可见脑组织苍白,部分呈黄色或暗红色,浅静脉怒张;组织学形态观察,软脑膜浅静脉血栓和软脑膜下软化灶形成,大脑皮质多灶性和局部脑实质出血,周围组织大量“格子细胞”,并可见“血管套袖”现象,脑实质血管明显增生。术后左手活动明显受限。**结论** 大脑浅静脉血栓形成伴出血性脑梗死临床诊断困难,影像学 and 血清学检查可提供一定帮助,应重视多学科联合诊断与治疗,以减少误诊和漏诊并积累临床经验。

【关键词】 脑; 静脉血栓形成; 颅内出血; 脑梗死; 免疫组织化学; 病理学

Superficial vein thrombosis with hemorrhagic cerebral infarction

CONG Yu-wei, WANG Xue-feng, DONG Xiang-hui, QI Ji-ping

Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China

Corresponding author: QI Ji-ping (Email: qijiping2003@163.com)

【Abstract】 Background Cerebral superficial vein thrombosis was rare and often misdiagnosed or missed for its various etiological factors, and complicated and nonspecific clinical manifestations. This paper reported one case of superficial vein thrombosis in right fronto-parietal lobe with hemorrhagic infarction. The anatomy of superficial vein, pathophysiological points, diagnosis and treatment of superficial vein thrombosis were reviewed to help to reduce missed diagnosis or misdiagnosis. **Methods and Results** A 18-year-old male patient had suffered from progressive headache for 4 years and weakness of left limbs for 2 d. Head MRI showed circular space-occupying lesion in right fronto-parietal lobe. Magnetic resonance venography (MRV) examination showed the front two-thirds of the superior sagittal sinus was not clear. The lesions were removed and decompressive craniectomy was conducted, showing the brain tissue was pale, partly yellow or dark red, and superficial venous engorgement. Histological observation showed pial superficial vein thrombosis and subpial encephalomalacia, and multifocal hemorrhage of cerebral cortex and local parenchymal hemorrhage. A large number of "grid cells" and vascular "cuff" phenomenon were visible in surrounding tissue, and the parenchymal blood vessel proliferation was obvious. Left hand activity of the patient was obviously limited after the operation. **Conclusions** Clinical diagnosis of superficial vein thrombosis with hemorrhagic infarction is difficult, and brain imaging and serological examination can provide certain help. Much attention should be paid to the multidisciplinary diagnosis and treatment to reduce misdiagnosis or missed diagnosis, and gather clinical experience.

【Key words】 Brain; Venous thrombosis; Intracranial hemorrhages; Brain infarction; Immunohistochemistry; Pathology

颅内静脉和静脉窦血栓形成(CVST)是累及静

脉和静脉窦的少见脑卒中亚型,根据病变部位,可以分为大脑浅静脉血栓形成、深静脉血栓形成和静脉窦血栓形成。由于该病病因多样、发病形式和临床表现复杂且不具有特异性,早期诊断和治疗困难,尤其合并出血性脑梗死时,患者多预后不良。

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.01.007

作者单位: 150001 哈尔滨医科大学附属第一医院病理科

通讯作者: 戚基萍 (Email: qijiping2003@163.com)

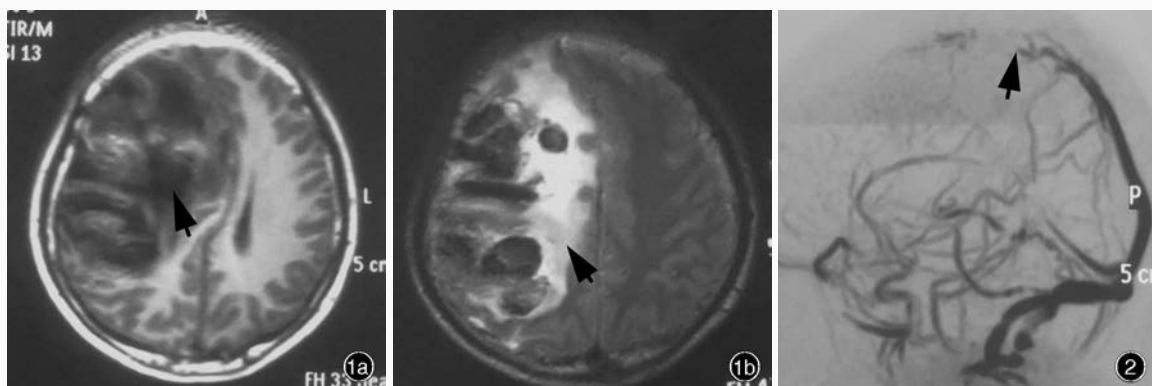


图 1 头部 MRI 检查所见 1a 横断面 T₁WI 显示, 右侧额顶叶片状低信号影, 其内可见斑片状高信号影(箭头所示), 病灶边界不清, 中线结构向左侧偏移 1b 横断面 T₂WI 显示, 右侧额顶叶不规则混杂信号影, 其内可见斑片状低信号影(箭头所示), 病灶边界不清, 中线结构略向左侧偏移 **图 2** MRV 检查显示, 上矢状窦前 2/3 显影不清(箭头所示)

Figure 1 Head MRI findings Axial T₁WI showed flaky low-intensity signal in right fronto-parietal lobe and patchy high-intensity signal inside (arrow indicates) with unclear boundary and midline structure shifting to left (Panel 1a). Axial T₂WI showed irregular mixed signals in right fronto-parietal lobe and patchy low-intensity signal inside (arrow indicates) with unclear boundary and midline structure slightly shifting to left (Panel 1b). **Figure 2** MRV examination showed the front two-thirds of superior sagittal sinus was not clear (arrow indicates).

本文报告 1 例大脑浅静脉血栓形成伴出血性脑梗死患者的临床经过, 以助临床医师理解其病理生理学机制和病理学特征, 警惕此类疾病的发生。

病历摘要

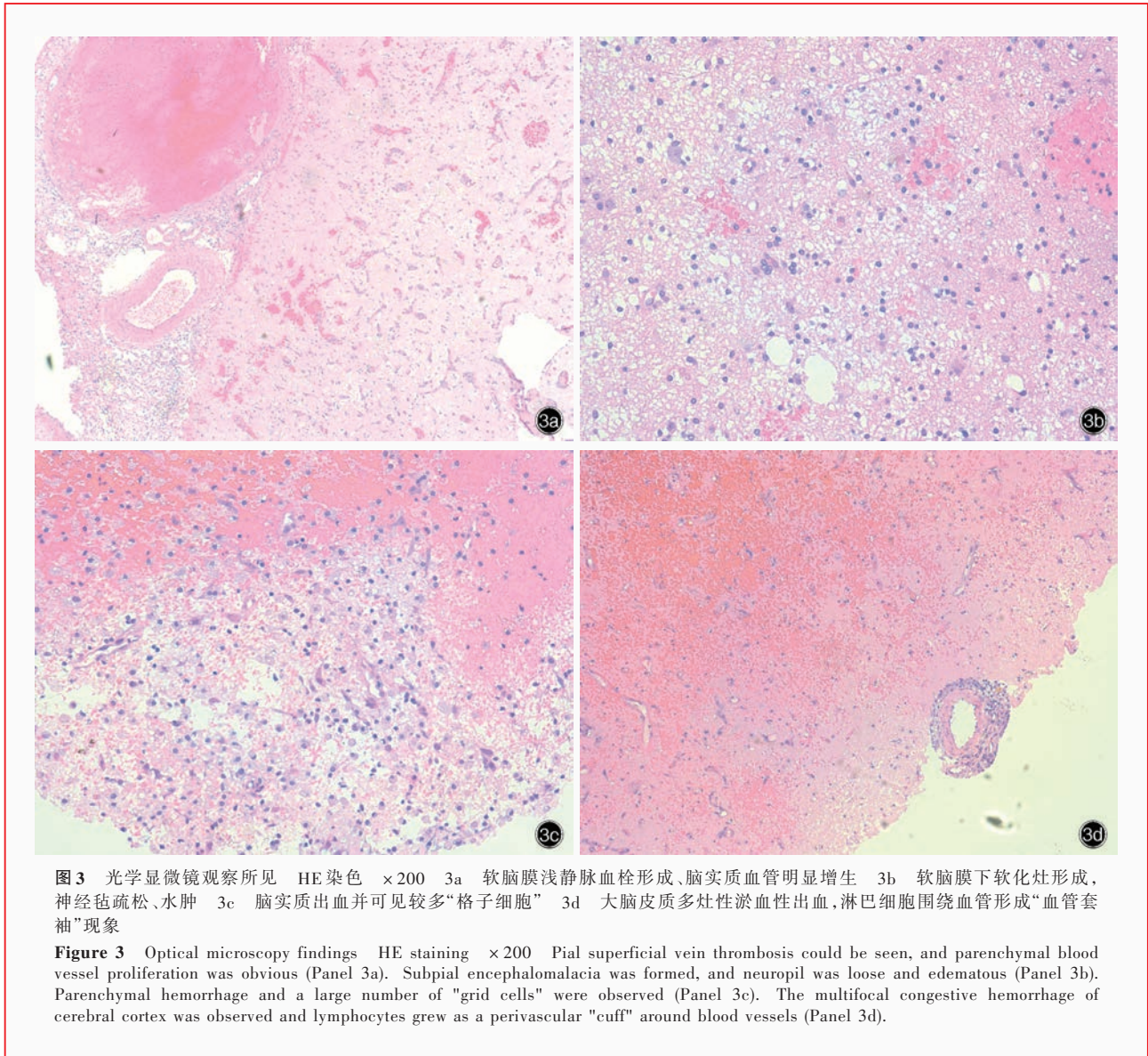
患者 男性, 18 岁。因进行性头痛 4 年伴左侧肢体无力 2 d, 于 2013 年 11 月 22 日入院。患者 4 年前无明显诱因偶发头痛, 性质不详, 以右侧显著, 持续时间较短, 可自行缓解。当地医院 CT 和经颅多普勒超声(TCD)检查未发现明显异常, 拟诊为“神经性偏头痛”, 采取对症治疗(具体方案不详), 效果欠佳, 由于发作不频繁, 未行进一步治疗。入院前 2 d 于户外活动(堆雪人、打雪仗、自觉少量出汗)后头痛症状加重伴左侧肢体无力、恶心呕吐, 当地医院头部 CT 检查显示颅内占位性病变, 右侧额顶叶脑出血, 予以对症治疗(具体方案不详), 效果欠佳。为求进一步诊断与治疗至我院就诊, 门诊以“瘤卒中”收入神经外科。患者自发病以来无肢体抽搐、无发热, 睡眠、精神、饮食尚可, 大小便未见异常, 体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史 平素身体健康, 否认传染病病史, 否认手术史、外伤史和输血史, 否认药物过敏史, 否认疫区、疫水接触史, 无吸烟、酗酒等不良嗜好。个人史和家庭史无特殊。

入院后完善各项检查 体格检查: 体温 37.9 °C, 呼吸 18 次/min, 脉搏 118 次/min, 血压 118/

87 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。一般情况尚可, 意识清楚, 语言流利; 双眼活动自如, 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 2 mm, 对光反射灵敏; 左侧肢体肌力 4 级、肌张力正常, 右侧肢体肌力和肌张力正常; 生理反射正常, 病理反射未引出。入院第 3 天左侧肢体无力进一步加重, 左侧鼓腮无力, 口角略偏左, 伸舌偏左; 左侧上肢肌力 0 级、下肢 1 级, 肌张力略降低, 病理征阳性; 右侧肢体肌力和肌张力正常, 病理反射未引出。实验室检查: 血常规、肝肾功试验、凝血功能试验、血糖, 以及临床免疫学检验中的风湿学指标[如抗溶血性链球菌素 O (ASO)、类风湿因子 (RF)、C-反应蛋白 (CRP)], 免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM、IgE 和腰椎穿刺脑脊液检查均无异常; 乙型肝炎病毒五项、梅毒螺旋体 (TP)、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 均呈阴性; 脑脊液细菌培养阴性; 血清抗核抗体 (ANA) 谱、抗心磷脂抗体 [抗心磷脂抗体 (ACA) IgG、IgM, 抗 β₂ 糖蛋白 1 抗体] 均呈阴性; 未行血浆 D-二聚体检测。影像学检查: 头部 MRI 显示, 右侧额顶叶片状长 T₁、长 T₂ 信号, 其内可见斑片状短 T₁、短 T₂ 信号, 病灶边界不清, 中线略向左侧偏移 (图 1)。MRV 检查显示上矢状窦前 2/3 显影不清 (图 2)。

诊断与治疗经过 临床诊断右侧额顶叶占位性病变; 瘤卒中。于入院后 1 周 (2013 年 11 月 28 日) 行右侧额顶叶病变部分切除术和去骨瓣减压术。术中可见脑组织波动欠佳, 右侧额上中回中部脑组



织苍白，额叶后部和顶叶脑回增宽、脑沟变浅，部分脑表面呈黄色或暗红色，浅静脉怒张，在中央前沟前的额上中回呈黄色区域切开皮质约3 cm，可见少量稀薄坏死的脑组织溢出，吸除局部坏死脑组织，病变内可见少量散在陈旧性出血(1~2 ml)，病变性质难以确定，部分切除病灶(内至纵裂、外至额下回内侧缘、下至大脑镰下缘、前至额极约5 cm、后至中央前沟)，术后行组织病理学检查。(1)大体标本观察：手术共切除4块不规则破碎组织块，大小分别为2.50 cm × 2.00 cm × 1.00 cm、2.50 cm × 2.30 cm × 1.00 cm、3.50 cm × 3.00 cm × 1.50 cm和2.00 cm × 1.80 cm × 0.50 cm，切面呈灰白色、部分呈黄色，质地中等，无包膜。(2)HE染色：手术切除组织标本经体积分数为4%中性甲醛溶液固定、石蜡包埋制备脑

组织切片，行HE染色。光学显微镜观察显示，软脑膜浅静脉血栓形成，脑实质血管明显增生(图3a)，软脑膜下软化灶形成，神经毡疏松、水肿(图3b)，神经元退行性变，局部脑实质出血，出血和坏死病灶周围可见较多“格子细胞”(图3c)，大脑皮质多灶性淤血性出血，淋巴细胞围绕血管形成“血管套袖”现象(图3d)。病理诊断：大脑浅静脉血栓形成伴出血性脑梗死。患者术后一般情况和头部切口愈合良好，共住院26 d，病情好转出院。出院后转入康复医院继续康复治疗，随访16个月回到学校正常学习和生活，但左手活动明显受限。

讨 论

1825年，Ribes首次报告CVST病变，随后文献

报道以尸体解剖为主^[1],主要见于儿童和青年^[2]。CVST为缺血性脑血管病的特殊类型,发病率为3~4/100万,病死率约为4.39%^[3],其病因多样、发病形式和临床表现复杂且不具有特异性,故临床易误诊或漏诊。

大脑静脉系统包括浅静脉(如皮质静脉)、深静脉(包括Galan静脉、大脑内静脉、基底静脉)和静脉窦(包括上矢状窦、横窦、乙状窦、直窦),与其他部位的静脉系统不同,大脑静脉系统管壁薄,无瓣膜和平滑肌,大多不与动脉伴行。颅内毛细血管逐渐演变为管径0.20~1.00 mm的小静脉,穿过脑实质,先在软脑膜形成静脉丛,再聚集形成较大的静脉;浅静脉位于脑表面,源于皮质和皮质下髓质,在软脑膜内自由吻合,形成软脑膜静脉丛,最后聚集形成大静脉,注入各静脉窦。根据走行路径,大脑浅静脉可以分为5段,即起始段、软脑膜段、蛛网膜下隙段、硬脑膜下隙段和硬脑膜段,主要收集大脑皮质及其邻近髓质的静脉血。主要分支包括:(1)大脑上静脉,位于大脑外侧裂以上,收集大脑半球内侧面和外侧面上部的静脉血,沿大脑纵裂走行,注入上矢状窦。其中一条主要的静脉为中央沟静脉(Rolando静脉)。(2)大脑中静脉,是颅内唯一与动脉相伴行的静脉,因与大脑中深静脉相对应又称为大脑中浅静脉或Sylvius浅静脉,位于大脑外侧裂附近,收集大脑外侧裂邻近组织结构的静脉血,然后注入海绵窦。(3)大脑下静脉,位于大脑外侧裂以下,收集颞叶外侧面和颞枕叶底面的静脉血,注入横窦或岩上窦。大脑上、中、下静脉之间存在广泛吻合,其中最主要的吻合静脉是Trolard静脉和Labbe静脉。大脑浅静脉之间吻合支复杂,每根吻合支所对应的脑组织区域其神经功能特性不尽相同,使得大脑浅静脉血栓形成造成的浅静脉闭塞临床症状多样,定位诊断困难,诊断与鉴别诊断易混淆;大脑浅静脉与静脉窦相通,有助于理解浅静脉血栓形成与静脉窦血栓形成常伴随发生的现象。例如,大脑上静脉闭塞综合征累及额叶或中央回时,主要表现为上肢瘫或下肢瘫、上行性或下行性轻偏瘫,以及相应区域感觉障碍或部分性癫痫发作。

CVST的特征性CT表现为静脉窦走行区“条带征”和“三角征”,静脉性脑梗死伴或不伴皮质下出血^[4]。MRI可显示血栓演变过程,诊断可靠,但缺乏特异性,难以明确诊断。MRV是一种无创、简便、快捷显示脑静脉系统的成像技术,可作为CVST的重

要诊断方法^[5]。脑血管造影为诊断“金标准”,直接征象为静脉和静脉窦部分不显影或不完全充盈,间接征象为双侧皮质静脉呈螺旋扩张迂曲,脑循环时间(CCT)延长。但是由于脑血管造影存在不能显示继发性脑组织改变、具有一定创伤性和危险性、不能与不显影的横窦和乙状窦相鉴别、注射一次对比剂不能显示所有静脉窦等缺点,故临床大多采用MRI联合MRV进行诊断,二者联合对CVST的诊断敏感性较高^[6]。近年研究显示,血浆D-二聚体可以作为敏感性和特异性均较高的CVST超早期预警因子^[7]。血浆D-二聚体水平异常升高可在影像学证据缺乏的情况下超早期预测CVST的发生^[8],本文患者由于术前大脑浅静脉血栓形成证据不充分,故未行血浆D-二聚体检测。

大脑浅静脉血栓形成是大脑浅静脉闭塞的常见原因,多由硬膜窦血栓形成继发而来。浅静脉血栓形成可以引起单侧脑组织局灶性出血性梗死,其发生机制为:静脉和静脉窦血栓形成并堵塞血管,导致脑静脉系统血容量增加,当其引流区域静脉压明显高于动脉压时即造成动脉系统供血停止,发生相应区域出血性脑梗死;同时,脑脊液回流受阻、脑总容量增高形成颅内高压。此种类型为静脉性脑梗死,与动脉性脑梗死不同,梗死灶为皮质跨动脉供血区域分布的渗出性梗死。静脉性脑梗死范围更为广泛,组织学表现为神经元缺血性损伤,散在渗出性出血可扩大形成血肿;另一方面,静脉血栓形成邻近引流静脉代偿、静脉扩张,相应区域浅静脉和深静脉扩张、增粗形成侧支循环。该例患者软脑膜浅静脉血栓形成、软脑膜下软化灶形成,神经毡疏松、水肿,神经元退行性变,大脑皮质多灶性淤血性出血,局部脑实质出血,出血和坏死周围可见较多“格子细胞”,淋巴细胞围绕血管形成“血管套袖”现象,脑实质血管增生明显,符合大脑浅静脉血栓形成伴出血性脑梗死的特征性病理改变。

浅静脉血栓形成病程相对较长,多呈急性或亚急性发病;多个静脉血栓形成较单个静脉血栓形成更常见。患者可无症状亦可症状波动较大,主要表现为头痛、癫痫发作、昏迷和局灶性神经功能缺损等症状与体征。该例患者即以头痛症状首发,4年前偶发头痛,入院前2天症状加重伴左侧肢体无力;头部CT显示颅内占位性病变,当地医院按“脑出血”进行对症治疗,转入我院后MRV检查显示上矢状窦前2/3显影不清,由于颅内高压、静脉血栓形成证据不

充分且脑出血症状明显,故行病变脑组织部分切除术,错过早期诊断与及时治疗的黄金期,给后期的康复治疗带来令人惋惜的遗憾。

浅静脉血栓形成根据性质不同可以分为感染性和非感染性。其中感染性浅静脉血栓形成均继发于感染灶,好发于海绵窦和乙状窦,其病灶常见于:(1)颜面部病灶,特别是“危险三角区”内的疔、疖等化脓性病变。(2)耳部病灶,如中耳炎或乳突炎。(3)蝶窦炎或筛窦炎、颈深部或扁桃体周围脓肿及上颌骨骨髓炎等。(4)脑膜炎或脑脓肿。(5)全身性感染(如败血症)。非感染性颅内静脉血栓形成则以下述病因更为常见:(1)全身性功能衰竭、脱水、慢性消耗性疾病。(2)妊娠期和产褥期。(3)颅脑创伤。(4)血液病,如真性红细胞增多症、急性淋巴细胞白血病、血小板增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、先天性或获得性凝血机制障碍(抗凝血酶Ⅲ、蛋白C和蛋白S缺乏、凝血因子V基因 *Leiden* 突变和活性蛋白C抵抗等)。(5)自身免疫性疾病,如 Bechet 病、系统性红斑狼疮(SLE)、溃疡性结肠炎、抗磷脂抗体(包括狼疮抗凝抗体和抗心磷脂抗体等)综合征。(6)外科手术。(7)先天性或获得性心脏病。(8)长期服用避孕药。除上述病因,尚有 20%~25% 患者无病因或危险因素。该例患者否认手术史、服药史、牙痛或鼻窦炎等炎症性疾病病史和感染史;其发病前因户外堆雪人、打雪仗致少量出汗,综合病史和相关实验室检查结果,除打雪仗后少量出汗可能有“脱水”之嫌,严格意义上讲并无任何基础疾病和血栓形成危险因素。Kitamura 等^[9]曾报告 7 例无基础疾病却发生脑静脉血栓形成病例,临床均表现为头痛或癫痫发作。

2013 年,《颅内静脉和静脉窦血栓形成诊治的中国专家共识》^[10]建议:无抗凝治疗禁忌证的患者均应根据体重皮下注射或静脉滴注肝素治疗,当活化部分凝血活酶时间(APTT)目标值增长达 1 倍后即改为华法林口服,颅内出血并非抗凝治疗禁忌证。一项关于合并出血性静脉性脑梗死的 CVST 患者的小样本随机对照临床试验显示,标准抗凝治疗可使部分患者病情恶化得到控制,且不增加血肿体积或导致病情恶化^[11]。CVST 的外科治疗包括静脉窦血栓清除术、静脉搭桥术和去骨瓣减压术等。

目前,我国大多数医疗中心对 CVST 的诊断与

治疗均无经验,但此为一类常发生于儿童和青年的脑卒中亚型,误诊或漏诊带来的后果常令人惋惜。希望通过对本文病例的诊断与治疗经验,可以引起临床医师对该病的关注,提高对该病的认识并积累更多的临床经验。

参 考 文 献

- [1] Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Massaro A, Ducrocq X, Kasner SE; ISCVT Investigators. Delay in the diagnosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: influence on outcome. *Stroke*, 2009, 40:3133-3138.
- [2] Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2015, 13 Suppl 1:238-244.
- [3] Borhani Haghghi A, Edgell RC, Cruz - Flores S, Feen E, Piriawat P, Vora N, Callison RC, Alsheklee A. Mortality of cerebral venous - sinus thrombosis in a large national sample. *Stroke*, 2012, 43:262-264.
- [4] Chen L, Li JY, Zhou KL, Guan YT. Clinical analysis of 40 cases of intracranial venous sinus thrombosis. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 29:924-925. [陈蕾, 李君妍, 周开林, 管阳太. 颅内静脉窦血栓形成 40 例临床分析. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 29:924-925.]
- [5] Ji XM. Problems of diagnosis and treatment of intracranial venous sinus thrombosis. *Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2012, 9:617-619. [吉训明. 颅内静脉窦血栓形成诊治需要明确的问题. *中国脑血管病杂志*, 2012, 9:617-619.]
- [6] Liu W, Zhang BS, Ren L. Clinical study of cerebral vein and sinus thrombosis. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 29:353-355. [刘巍, 张本恕, 任丽. 脑静脉及静脉窦血栓形成的临床分析. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 29:353-355.]
- [7] Meng R, Dornbos D 3rd, Meng L, Wu Y, Liu Y, Li G, Li G, Li S, Sun F, Wang X, Ding Y, Ji X. Clinical differences between acute CVST and non-thrombotic CVSS. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114:1257-1262.
- [8] Meng R, Konakondla S, Wang X, Lo EH, Ding Y, Ji X. Plasma biomarker may help to distinguish acute CVST from non-thrombotic CVSS in emergency. *Int J Stroke*, 2012, 7:183-184.
- [9] Kitamura Y, Hara K, Tsunematsu K. Isolated superficial sylvian vein thrombosis with long cord sign: case report and review of the literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2014, 54:253-259.
- [10] Multicenter Group of Diagnosis and Treatment of Veins and Venous Sinus Thrombosis. Chinese expert consensus of the diagnosis and treatment of intracranial veins and venous sinus thrombosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2013, 52:1088-1090. [静脉和静脉窦血栓形成诊治的多中心专家共识组. 颅内静脉和静脉窦血栓形成诊治的中国专家共识. *中华内科杂志*, 2013, 52:1088-1090.]
- [11] Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42:1158-1192.

(收稿日期:2015-12-29)